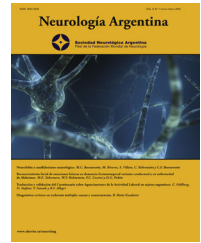




Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Artículo original

Leucoencefalopatía multifocal progresiva: recursos diagnósticos y evolución en una serie de casos

Sandra Valeria Mosconi^{a,*}, Lisi De Rosa^a, Maximiliano Talamonti^a,
María Laura Menichini^b y Catalino Reinoso^c

^a Servicio de Neurología, Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Santa Fe, Argentina

^b Servicio de Neurología, Hospital Provincial del Centenario, Instituto CAICI y Sanatorio Británico, Rosario, Santa Fe, Argentina

^c Neurología, Sanatorio Británico, Rosario, Santa Fe, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de mayo de 2024

Aceptado el 16 de noviembre de 2024

On-line el 2 de enero de 2025

Palabras clave:

Inmunosupresión

Leucoencefalopatía multifocal
progresiva

VIH/sida

Virus JC

R E S U M E N

Introducción: La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una enfermedad desmielinizante producto de la reactivación del virus John Cunningham (JC) en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes que presentan diversos grados de inmunocompromiso. Sus manifestaciones clínicas e imagenológicas están bien descritas, pero es necesaria una alta sospecha de la enfermedad para arribar al diagnóstico.

Objetivos: Realizar una descripción clínica y de estudios complementarios en pacientes con LMP confirmada.

Pacientes y métodos: Estudio multicéntrico retrospectivo descriptivo de pacientes con LMP confirmada, obteniendo datos demográficos, clínicos, imagenológicos, de laboratorio y biopsias a partir de historias clínicas.

Resultados: Doce pacientes con diagnóstico definitivo de LMP: 10 con VIH/sida (virus de inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida), 1 con linfoma no Hodgkin (LNH) y tratamiento con rituximab y 1 con VIH/sida, LNH y rituximab. En RM de cráneo todas las lesiones se mostraron hiperintensas en FLAIR y T2 e hipointensas en T1, en 7 bilaterales y en 4 realizaron con contraste EV. Los sitios más afectados fueron el lóbulo frontal, el parietal y el tronco encefálico, que se correlacionan con las sintomatologías más frecuentes (trastornos motores e incoordinación). El líquido cefalorraquídeo (LCR) no mostró alteraciones significativas. Los dos pacientes con sobrevida mayor a 1 año fueron aquellos que presentaron PCR negativa para JC en LCR.

Conclusiones: La LMP es una enfermedad que requiere de alta sospecha para su estudio y diagnóstico. Destacamos el considerable compromiso de sustancia gris tanto profunda como cortical evidenciado en este estudio. Es importante señalar el hallazgo de mayor sobrevida en aquellos en los que la PCR para JC fue negativa en LCR.

© 2024 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sandravmosconi@gmail.com (S.V. Mosconi).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2024.11.002>

1853-0028/© 2024 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Progressive multifocal leukoencephalopathy: Diagnostic resources and evolution in a series of cases

A B S T R A C T

Keywords:

Immunosuppression
Progressive multifocal
leukoencephalopathy
HIV/AIDS
JC virus

Introduction: Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is a demyelinating disease caused by the reactivation of the John Cunningham virus (JCV) in the central nervous system (CNS) in patients with several degrees of immunocompromised status. Its clinical and imaging manifestations are well described, but a high index of suspicion for the disease is necessary to arrive at a diagnosis.

Objectives: To provide a clinical description and complementary studies in patients with confirmed PML.

Patients and methods: A retrospective descriptive multicentre study of patients with confirmed PML, obtaining demographic, clinical, imaging, laboratory, and biopsy data from medical records.

Results: Twelve patients with a definitive diagnosis of PML: 10 with HIV/AIDS (human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome), 1 with non-Hodgkin lymphoma (NHL) and treatment with rituximab and 1 with HIV/AIDS, NHL and rituximab. In cranial MRI, all lesions appeared hyperintense on FLAIR and T2 and hypointense on T1, with 7 being bilateral, and 4 enhancing with EV contrast. The most affected sites were the frontal lobe, parietal lobe, and brainstem, correlating with the most frequent symptoms (motor disorders and incoordination). CSF showed no significant alterations. The two patients with survival greater than 1 year were those with negative JC PCR in CSF.

Conclusions: PML is a disease that requires high suspicion to be studied and diagnosed. We highlight the considerable involvement of both deep and cortical gray matter evidenced in this study. It is important to note the observation of increased survival in those with negative JC PCR in CSF.

© 2024 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) representa una enfermedad desmielinizante que conlleva el riesgo de ser potencialmente fatal o dejar secuelas neurológicas graves, siendo desencadenada por la reactivación del poliomavirus John Cunningham (JC)^{1,2}. La infección primaria con el virus JC generalmente se produce durante la infancia, quedando latente en diversos tejidos². Es relevante destacar que un porcentaje significativo de la población mundial ha estado expuesto al virus JC en algún momento de su vida, estimándose entre un 40% y un 80%. No obstante, la reactivación posterior de la infección, dando lugar a la LMP, se manifiesta con mayor frecuencia en individuos con inmunocompromiso grave³⁻⁵.

La resonancia magnética (RM) desempeña un papel crucial en la identificación y caracterización de las lesiones cerebrales vinculadas a esta patología¹. En las etapas iniciales de la enfermedad las lesiones son de tamaño reducido y naturaleza unifocal. Estas suelen localizarse en áreas subcorticales o yuxtacorticales, afectando particularmente las fibras U, mientras que la afectación cortical se describe como excepcional. Los lóbulos frontal, parietal y occipital, junto con el cuerpo

calloso, emergen como sitios prominentes de afectación en la carga de la enfermedad^{3,4}.

Las primeras descripciones de la enfermedad fueron realizadas en pacientes afectados por leucemia linfática crónica y linfoma de Hodgkin. Una extensa revisión llevada a cabo por Brooks y Walker^{6,7} analizó 230 casos de LMP ocurridos entre 1958 y 1984; las causas subyacentes fueron enfermedades linfoproliferativas (62,2%), enfermedades mieloproliferativas (6,5%), carcinoma (2,2%), tuberculosis y sarcoidosis (7,4%), y otras deficiencias inmunitarias (16,1%). El sida estaba categorizado dentro de esta clasificación, pero solo representaba el 2,1% de los casos. Con la expansión epidémica de la infección por VIH y el aumento de casos de sida, la incidencia de LMP experimentó un notable aumento, siendo así que un análisis de 156 casos de LMP en Florida, abarcando el periodo de 1980 a 1994, reveló que el 98,7% de ellos estaban asociados con el VIH/sida^{8,9}. Según el boletín nacional n.º 39 «Respuesta al VIH y las ITS en la Argentina»¹⁰, se estima que 140.800 personas viven con VIH en nuestro país: el 13% desconocen su diagnóstico, y en el 30,1% se realiza en forma tardía.

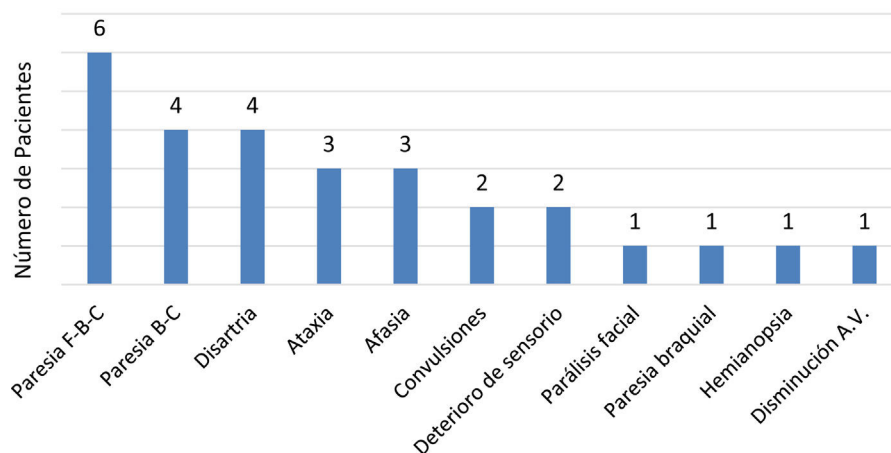
Es llamativa la falta de estudios y reportes de esta enfermedad en países Latinoamericanos y en Argentina, por lo que es de particular interés analizar y publicar esta serie de casos.

Tabla 1 – Datos demográficos y antecedentes de relevancia

Caso	Sexo	Edad (años)	VIH	Otras enfermedades oportunistas o inmunocompromiso	Carga viral (copias/ml)	CD4 (cél/ml)	Sobrevida (días)
1	Varón	52	Sí	–	8.640	13	Óbito < 1 año ^a
2	Mujer	49	Sí	Criptococosis meníngea, encefalitis VVZ	< 10	49	630
3	Mujer	32	Sí	TBC pulmonar	< 10	93	56
4	Varón	63	Sí	Herpes zoster cutáneo, candidiasis esofágica	43.100	237	Óbito < 1 año ^a
5	Varón	48	Sí	TBC pulmonar, neumonía PCP	151.000	16	Óbito < 1 año ^a
6	Varón	45	Sí	Neurosífilis	364.000	48	25
7	Mujer	37	Sí	Histoplasmosis SNC	80.200	27	> 1.000 (a la fecha)
8	Varón	25	Sí	–	680.000	19	150
9	Varón	31	Sí	Toxoplasmosis, histoplasmosis diseminada	1.070	81	108
10	Varón	41	Sí	TBC diseminada	230.000	24	250
11	Mujer	40	Sí	LNH intestinal, R-CHOP	135	63	67
12	Varón	73	No	LNH sistémico, R-CHOP	–	–	Óbito < 1 año ^a

LNH: linfoma no Hodgkin; PCP: *Pneumocystis jirovecii*; R-CHOP: rituximab, ciclofosfamida, clorhidrato de doxorubicina, sulfato de vincristina y prednisona (esquema terapéutico para tratamiento de LNH); TBC: tuberculosis; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VVZ: virus varicela zóster.

^a Se desconoce la cantidad exacta de días.

**Figura 1 – Manifestaciones clínicas agrupadas por frecuencia.**

F-B-C: facio-braquio-crural; B-C: braquio-crural; A.V.: agudeza visual.

Objetivos

El presente estudio multicéntrico se propone explorar de manera exhaustiva los perfiles clínicos, radiológicos y virológicos de pacientes con diagnóstico de LMP.

Pacientes y métodos

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo descriptivo de 12 pacientes con LMP diagnosticados en el período 2010-2023, con revisión de historias clínicas, laboratorio, imágenes y biopsias en tres centros de tercer nivel de atención de la Ciudad de Rosario. Se contó con la aprobación del Comité de Ética de los respectivos centros. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico confirmado de LMP (PCR para JC positiva en LCR o en biopsia de SNC). Los datos obtenidos fueron

volcados en una planilla de Microsoft Excel, para su posterior análisis con el software IBM SPSS Statistics. Se utilizaron gráficos y tablas para la presentación de resultados; las variables cuantitativas se expresaron como media y rango, y las cualitativas, con frecuencias absolutas y relativas.

Resultados

Se evaluó un total de 12 pacientes, de los cuales 8 fueron hombres y 4 mujeres, con un promedio de edad de 44,6 años (con un rango de 32 a 73 años). Los datos individuales de cada paciente se encuentran resumidos en la [tabla 1](#). En los pacientes con VIH, la media del recuento de CD4 fue de 73,58 células/ml y la carga viral, 173.127 copias/ml.

Evaluando las presentaciones clínicas de los casos, todos manifestaron síndromes focales o multifocales motores, sumado o no a otros signos y síntomas ([fig. 1](#) y [tabla 2](#)).

Tabla 2 – Manifestaciones clínicas agrupadas por paciente

Caso	Signo-Sintomatología
1	Paresia F-B-C, afasia, hemianopsia homónima
2	Paresia B-C, confusión
3	Paresia B-C, disminución agudeza visual bilateral
4	Paresia F-B-C
5	Paresia B-C, ataxia
6	Paresia F-B-C, convulsión
7	Paresia F-B-C, disartria
8	Disartria, afasia
9	Paresia F-B-C, disartria, afasia, convulsión
10	Paresia B-C, ataxia
11	Paresia F-B-C, ataxia
12	Deterioro del sensorio

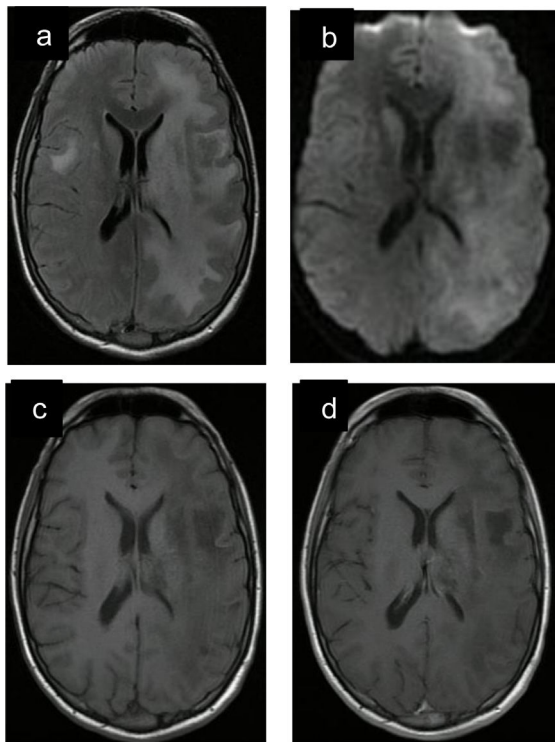


Figura 2 – Resonancia magnética nuclear de cráneo (caso clínico n.º 8). Lesión subcortical y yuxtacortical frontal derecha y fronto-parieto-occipital, cápsula interna, tálamo y núcleo lenticular izquierdo hiperintensa FLAIR (a), tenue restricción de señal en DWI (b), hipointensa en T1 (c), sin realce con contraste EV (d).

Todos los pacientes contaron con angio-RM de cráneo con contraste en resonador magnético de 1,5 tesla al momento del diagnóstico de la enfermedad. El total de las lesiones descritas se presentaron hiperintensas en secuencias FLAIR y T2 e hipointensas en T1 (fig. 2). En 7 pacientes las lesiones fueron bilaterales, en 4 presentaron realce con contraste EV y en 5 exhibieron compromiso de áreas corticales. En la figura 3 se representan las localizaciones según el orden de frecuencia.

El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) arrojó como resultados que 10 pacientes tenían un recuento de elementos de 3/mm³ o menor, y los 2 restantes tuvieron 7/mm³ y 9/mm³.



Figura 3 – Localización de lesiones en RM cerebral agrupadas por frecuencia.

Todos tuvieron proteinorraquia por debajo de 1 g/l, con una media de 0,46 g/l (mínimo 0,31 g/l y máximo 0,89 g/l). Ningún paciente presentó disminución de glucorraquia con respecto a la glucemia capilar.

La PCR para virus JC en LCR fue detectable en 10 de los pacientes, y en los 2 restantes el diagnóstico llegó por PCR realizada en tejido de biopsia cerebral. Diez del total de pacientes presentaron una sobrevida menor a un año (óbito entre 25 y 250 días desde el inicio de los síntomas), y 2 con una sobrevida mayor a un año (630 y > 1.000 días). Es de destacar que estos últimos dos casos fueron aquellos en los que la PCR para JC en LCR fue no detectable.

Discusión

En el presente análisis de 12 casos de LMP confirmada, los pacientes presentaron como antecedentes enfermedad por VIH, linfoma no Hodgkin o tratamiento inmunosupresor con rituximab, todos ellos factores de riesgo conocidos para desarrollar esta enfermedad por reactivación del virus JC^{9,11,12}. En los pacientes con VIH, la media del recuento de CD4 y de la carga viral evidencian que tanto un valor elevado de esta última, así como un bajo recuento de CD4, son factores predisponentes para presentar la enfermedad, reflejando diversos grados de inmunosupresión. Hubo un paciente con un recuento de CD4 > 200 células/ml, valor mayor al esperado para desarrollar esta patología. En los últimos años, además del recuento total de CD4, se está considerando la relación CD4/CD8. En este aspecto, una relación menor a 1, a pesar de tener recuento de CD4 normales, es el reflejo de un desequilibrio en dichas poblaciones y puede explicar por qué un paciente puede presentar enfermedades marcadoras y no marcadoras de sida. En este caso no disponemos de dichos datos, pero podría ser la causa de por qué, a pesar de sus valores altos de CD4, presentó una reactivación del virus JC¹³.

Al evaluar las manifestaciones clínicas encontramos que lo más frecuente fueron los signos focales motores, seguidos por alteraciones de la coordinación. De manera llamativa encontramos signos de afectación cortical, tales como afasia, hemianopsia y convulsiones. Todas estas manifestaciones se correlacionan con las lesiones evidenciadas en RM de cráneo, donde los sitios mayormente afectados fueron los lóbulos frontal y parietal y el tronco encefálico. Estos resultados son similares a los descritos en la literatura^{3,4}, así como los encontrados por Camporro et al.¹ un análisis de 15 casos de LMP realizado en un centro neurológico de Argentina. Si bien es

una enfermedad que característicamente afecta la sustancia blanca, en nuestro análisis encontramos que, en un considerable número de casos, hubo compromiso de sustancia gris tanto profunda como cortical. Esto último explicaría la presencia de síntomas como afasia y convulsiones, ya que todos los pacientes con estas manifestaciones clínicas demostraron compromiso de sustancia gris cortical. En la literatura se describen estos hallazgos como aislados, y por lo general sujetos a cuadros de reconstitución inmune^{9,14}.

El análisis del LCR no muestra hallazgos de jerarquía que permitan una alta sospecha de la enfermedad, si bien puede afirmarse que las alteraciones presentes en el mismo son leves, con ligero incremento en el valor de celularidad y proteinorraquia, sin alteraciones en la glucorraquia. Del mismo modo, tanto a nivel mundial como en el estudio mencionado previamente¹ se encontraron valores similares en dichas determinaciones, por lo que podría ser prudente mencionar que deben considerarse diagnósticos alternativos ante la presencia de mayores alteraciones en los respectivos valores del LCR.

El pronóstico de la enfermedad es sombrío, con una sobrevida variable pero reportada en meses, dependiendo de la causa primaria de la inmunosupresión, del acceso al TARV en pacientes que viven con VIH/sida y en el cese de la exposición a fármacos inmunosupresores en los casos que corresponda^{4,15}. En nuestro análisis queda demostrada una baja supervivencia de los pacientes, dado que la mayoría fallecieron antes del año desde el inicio de los síntomas.

Es llamativo que los dos pacientes con mayor sobrevida fueron aquellos que presentaron PCR para JC en LCR no reactiva. Si bien estos datos no son concluyentes, nos llevan a postular que la presencia de PCR negativa es un reflejo de baja carga viral de JC en dicho líquido y que podría estar relacionado con un mejor pronóstico evolutivo, aunque esta conclusión va más allá de nuestros objetivos y requiere futuros estudios¹⁶.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses relacionado con el contenido de este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Camporro J, Bruno V, Cammarota A, del Castillo M, Alessandro L. Espectro clínico de la leucoencefalopatía

- multifocal progresiva: diferencias y similitudes en pacientes con y sin virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Neurol*. 2019;69:152-8.
2. Zarranz JJ. *Neurología*. 6.ª edición Elsevier España; 2018.
3. Berger JR. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Handb Clin Neurol*. 2014;123:357-76.
4. Grebenciucova E, Berger JR. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurol Clin*. 2018;36:739-50.
5. Gutiérrez-Romero A, Montenegro-Rosales A, Eguiluz-Melendez A, Rangel-Frausto M, Torruco-Sotelo C, Lanz-Zubiria L. Progressive multifocal leukoencephalopathy secondary to immune reconstitution syndrome. *Arch Neurol (Mex)*. 2021;26:43-9.
6. Astrom KE, Mancall EL, Richardson EP Jr. Progressive multifocal leuko-encephalopathy; a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain*. 1958;81:93-111.
7. Brooks B, Walker D. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurol Clin*. 1984;2:229-313.
8. Haley SA, Atwood WJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy: Endemic viruses and lethal brain disease. *Annu Rev Virol*. 2017;4:349-67.
9. Tan CS, Korálnik JJ. Beyond progressive multifocal leukoencephalopathy: Expanded pathogenesis of JC virus infection in the central nervous system. *Lancet Neurol*. 2010;9:425-37.
10. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis, Ministerio de Salud de la Nación Argentina (2022). Boletín N° 39, Respuesta al VIH y las ITS en la Argentina.
11. Zhai S, Brew BJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Handb Clin Neurol*. 2018;152:123-37.
12. Molloy ES, Calabrese CM, Calabrese LH. The risk of progressive multifocal leukoencephalopathy in the biologic era prevention and management. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43:95-109.
13. Okhai H, Vivancos-Gallego M, Hill T, Sabin C. CD4⁺:CD8⁺ T cell ratio normalization and the development of AIDS events in people with HIV starting antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2020;36:808-16.
14. Guggenberger K, Urbach H. MRT-Veränderungen bei Immunmodulation. Springer Medizin Verlag GmbH.; 2018, <http://dx.doi.org/10.1007/s00115-018-0565-6>.
15. González MBG, Gracia MTP, Iglesias MAR, González JAG, Sánchez MS, Díaz MDLCB, et al. Leucoencefalopatía multifocal progresiva: desde el origen a 2008. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2009;10:91-9.
16. Marzocchi A, Cingolani A, Giambenedetto S, Ammassari A, Giancola M, Cauda R, et al. Macrophage chemoattractant protein-1 levels in cerebrospinal fluid correlate with containment of JC virus and prognosis of acquired immunodeficiency syndrome-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol*. 2005;11:219-24.